

Aus dem Bereich Augenheilkunde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Klinischer Vergleich von Viskoelastika unter Anwendung der soft-shell-Technik**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*  
*der Medizinischen Fakultät*  
**der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**  
**2006**

vorgelegt von: Michael Alexander Sailer  
geb. am: 31. Juli 1974 in Tett nang

---

Aus der Augen-Klinik  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. B. Seitz

---





---

Aus dem Bereich Augenheilkunde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Klinischer Vergleich von Viskoelastika unter Anwendung der soft-shell-Technik**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät*

**der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

**2006**

vorgelegt von: Michael Alexander Sailer  
geb. am: 31. Juli 1974 in Tett nang

---

Aus der Augen-Klinik  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. B. Seitz

---

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung / Summary</b>	<b>3</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>7</b>
3.1. Studiendesign	7
3.2. Patienten	8
3.3. Viskoelastika	12
3.4. Operationsverfahren	15
3.5. Messgrößen	16
3.6. Zeitlicher Ablauf der Studie	19
3.7. Statistik	20
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>21</b>
4.1. Endothelzelldichte	21
4.2. Endothelzellgröße	22
4.3. Hornhautdicke	23
4.4. Augeninnendruck	24
4.5. Visus	25
<b>5. Diskussion</b>	<b>26</b>
5.1. Einleitung	26
5.2. Methodik	28
5.3. Ergebnisse	29
<b>6. Anhang</b>	<b>34</b>
6.1. Abkürzungen	34
6.2. Tabellen und Abbildung soweit nicht im Text enthalten	34
6.3. Literaturverzeichnis	38
6.4. Danksagung	40
6.5. Lebenslauf	41

---

## **1. Zusammenfassung / Summary**

Die Kataraktchirurgie verwendet zum Schutz des Hornhautepithels sowohl dispersive als auch kohäsive Viskoelastika. Mit der nach Arshinoff vorgestellten soft-shell-Technik werden Kombinationen von Viskoelastika verwendet, damit die Vorteile der einzelnen Substanzen genutzt werden und der Schutz des Hornhautepithels optimiert wird.

Die Kombinationen AMO Vitrax® mit Allervisc® und Viscoat® mit ProVisc® haben wir in einer klinischen Studie mit 43 Patienten, die sich einer elektiven Kataraktoperation unterzogen, gegeneinander getestet, um zu zeigen, dass beide Kombinationen das Hornhautendothel gleich gut schützen.

Die Abnahme der Endothelzelldichte in der AMO Vitrax®-Gruppe entsprach mit einem Zellverlust von 136 Zellen/mm<sup>2</sup> (5,7%) der Reduktion in der Duovisc®-Gruppe mit 125 Zellen/mm<sup>2</sup> (5,5%). Vergleichbar ist auch die Endothelzellgröße, die mit einem durchschnittlichen Anstieg von 36 µm<sup>2</sup> in der Duovisc®-Gruppe einem Anstieg von 34 µm<sup>2</sup> in der AMO Vitrax®-Gruppe gegenübersteht. 0,034 mm Zunahme in der Hornhautdicke innerhalb der Duovisc®-Gruppe zeigen keine Signifikanz zu 0,033 mm in der AMO Vitrax®-Gruppe. Auch der Augeninnendruck ist zwischen den Kombinationen gleich. Folgende Werte gelten für die Duovisc®-Gruppe präoperativ 15,7 mmHg, 1 Tag postoperativ 17,4 mmHg und bei der Nachkontrolle 13,3 mmHg und sind zur AMO Vitrax®-Gruppe mit folgenden Werten ohne signifikante Unterschiede: präoperativ 16,6 mmHg, 1 Tag postoperativ 16,2 mmHg und bei der Nachkontrolle 13,8 mmHg. Der Visus als ebenfalls untersuchter Parameter weist in der Duovisc®-Gruppe eine Zunahme um 40 % Sehschärfe auf und entspricht damit einer Zunahme von 38 % Visusverbesserung in der AMO Vitrax®-Gruppe.

Somit konnten wir in unserer Studie nachweisen, dass beide Kombinationen gleich gut zum Schutz des Hornhautepithels bei der Kataraktoperation eingesetzt werden können.

### **Summary**

In cataract surgery dispersive and cohesive viscoelastic substances are used to protect the corneal endothelium. The soft-shell-technique introduced by Arshinoff is a combination of both kinds of viscoelastic substances. The benefits of the single substance in the combinations are used for an optimum protection of the corneal endothelium.

We tested the combination AMO Vitrax® and Allervisc® against the combination Viscoat® and ProVisc® in a clinical study with 43 patients undergoing cataract surgery. We want to show the equal outcome of both combinations.

---

The reduction of corneal endothelium cells are 136 cells/mm<sup>2</sup> (5,7 %) in the AMO Vitrax® - group and 125 cells/mm<sup>2</sup> (5,5 %) in the Duovisc® - group. Similar are the endothelium cell size in both groups. The average increase in the Duovisc® - group counts 36 µm<sup>2</sup> and in the AMO Vitrax® - group 34 µm<sup>2</sup>. The increases in corneal thickness show no significant difference, 0,034 mm increase in the Duovisc® - group and 0,033 mm in the AMO Vitrax® - group. Also the intraocular pressure is similar between the combinations. The following figures apply for the Duovisc® -group: before surgery 15,7 mmHg, one day after surgery 17,4 mmHg and after average three months 13,3 mmHg. There are no significant values at the AMO Vitrax® - group: before surgery 16,6 mmHg, one day after surgery 16,2 mmHg and after three months 13,8 mmHg. Another examine value was the best corrected visus. After surgery the Duovisc® - group showed an increase by 40% and the AMO Vitrax® - group 38%.

Conclusion: Our studies had proved the equal protection of corneal endothelium between combinations in cataract surgery.

---

## 2. Einleitung

Seit langem werden in der Kataraktchirurgie Viskoelastika mit großem Erfolg eingesetzt. Sie schützen das Hornhautendothel sowie die angrenzenden Strukturen vor Schäden durch Turbulenzen bei der Phakoemulsifikation <sup>(15)</sup>. Weiterhin stabilisieren sie die Vorderkammer und den Kapselsack und erleichtern das Einsetzen einer intraokularen Linse <sup>(11)</sup>. Substanzen, die eine hohe Pseudoplastizität aufweisen, helfen beim Stellen der Vorderkammer, der Kernenukreation, der Kapselsackfüllung und der Implantation der intraokularen Linse. Dagegen benötigt man eine hohe Viskosität bei der Kapsulorhexis sowie beim Offenhalten des Kapselsacks. Niedrige Kohäsion erleichtert die Emulsifikation und eine hohe Kohäsion die Entfernung des Viskoelastikums. Gute Benetzungseigenschaften sind bei der Irrigation und Aspiration des Kortex gewünscht <sup>(11)</sup>. Da auf Grund der physikochemischen Eigenschaften kein Viskoelastikum allen Ansprüchen innerhalb der Kataraktchirurgie gerecht wird, werden Kombinationen in der soft-shell-Technik eingesetzt.

Dispersive und kohäsive Viskoelastika lassen sich sinnvoll kombinieren, da sich die Eigenschaften ergänzen. Die Kombination aus einem dispersiven und einem kohäsiven Viskoelastikum stellte Arshinoff in der so genannten soft-shell-Technik 1999 vor <sup>(1)</sup>. Er ging 2002 sogar noch weiter und nahm Substanzen mit möglichst großem Unterschied (Healon5® und Balanced salt solution BSS®) und nannte dies „ultimate soft-shell-technique“ <sup>(2)</sup>.

Durch den Einsatz von Viskoelastika sollen die Hornhautendothelzellen geschützt werden. Eine Abnahme der Endothelzellen oder ein Auflösen der interzellulären Verbindungen lässt die Hornhaut anschwellen, es kommt zu einer Verdickung der Hornhaut durch eingelagertes Wasser. Schlimmstenfalls entsteht ein dauerhafter Endothelschaden mit Hornhauttrübung und Visusverlust.

Es gibt eine Vielzahl von Studien, welche die Auswirkung der Viskoelastika auf das Hornhautendothel und den Augeninnendruck untersucht haben. In diesen Studien werden aber nur einzelne Präparate gegeneinander getestet. Die Entwicklung geht aber zu der so genannten soft-shell-Technik, im Rahmen derer jeweils Kombinationen von Viskoelastika angewandt werden. Bisher wurde nur die Kombination Viscoat® und ProVisc® in der Klinik eingesetzt und von der Industrie angeboten. Da Vitrax® ebenfalls ein dispersives Viskoelastikum ist veranlasste uns dies zu einer vergleichenden Studie zwischen Duovisc®, einer Kombination aus Viscoat® und ProVisc®, gegen eine Kombination aus AMO Vitrax® und Allervisc®.

---

Die Fragestellung der Studie war, ob eine Kombination aus AMO Vitrax® und Allervisc® in der Wirksamkeit unter Anwendung der soft-shell-Technik bei der Kataraktchirurgie vergleichbar der Wirksamkeit von Duovisc® entspricht. Messparameter waren Abnahme der Hornhautendothelzellen, Änderung der Größe der Hornhautendothelzellen, Zunahme der Hornhautdicke, Verlauf des Augeninnendruckes sowie Entwicklung der Sehschärfe.

---

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Studiendesign**

Die Studie wurde als prospektive, randomisierte, Patienten- und Untersucherverblindete Studie durchgeführt. An ihr nahmen 53 Patienten teil, bei denen im Zeitraum von Februar 2002 bis Mai 2002 stationär eine elektive Kataraktoperation im Städtischen Klinikum Esslingen durchgeführt wurde. Nach Abschluss der Studie verblieben 43 Patienten, deren Daten in die Auswertung eingingen. Die Zuordnung zu einer der beiden Untersuchungsgruppen erfolgte rein zufällig anhand einer Randomisierungsliste.

Gruppe 1: AMO Vitrax® – Gruppe (n= 21)

Gruppe 2: Duovisc® – Gruppe (n= 22)

Alle Patienten nahmen freiwillig an der Studie teil. Auf die Ein- und Ausschlusskriterien wird im folgenden Punkt eingegangen. Die Bestimmung der endothelialen Zelldichte, die durchschnittliche endotheliale Zellgröße, die Hornhautdicke, der intraokuläre Druck, die Bestimmung des Visus, sowie Entzündungszeichen (Vorderkammerzellen, Tyndalleffekt, Linsenniederschlag) und Hornhautveränderungen (Hornhautödem, Deszemetfalten) wurden bei allen Patienten erhoben.

Alle Patienten wurden von einem Untersucher am Tag vor der Operation, ein Tag nach der Operation und nach durchschnittlich 3 Monaten nach Operation untersucht. Die Operation führte ein Operateur (J. W.) im Städtischen Klinikum Esslingen durch.

---

## **3.2. Patienten**

Die Auswahl der Patienten erfolgt anhand der von uns erstellten Ein- und Ausschlusskriterien. Mit der Festlegung dieser Bedingungen versuchten wir einerseits ein möglichst homogenes Kollektiv zu erhalten, andererseits Störgrößen der gemessenen Variablen auszugrenzen und systematische Fehler zu vermeiden.

### **3. 2. 1. Einschlusskriterien**

Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich einer

- elektiven Katarakt-Operation unterzogen, die ihr
- Einverständnis zur Studie aussprachen und bei denen die
- Bereitschaft zur Mitarbeit vorlag.
- Lebensalter zwischen 55 - 90

### **3. 2. 2. Ausschlusskriterien**

Beim Vorliegen einer der nachfolgenden Punkte in der Untersuchung oder in der Anamnese wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen.

- Bekannte allergische Reaktion auf Corticosteroide
- Bekannte allergische Reaktionen auf Kontrastmittel
- Insulinabhängiger oder unkontrollierter Diabetes mellitus
- Proliferative Diabetische Retinopathie
- Rezidivierende Uveitiden oder einmalige Uveitis vor weniger als 3 Monaten
- Systemische oder lokale Cortisontherapie
- Akute virale, bakterielle oder funguide Infektionen am Auge
- Bekanntes Glaukom
- Chirurgische Intervention von weniger als 2 Monaten am betreffenden Auge
- Kryo- oder Laserbehandlung von weniger als 6 Monaten am betreffenden Auge
- Traumatische Katarakt
- Synechien
- Endotheliale Dystrophien
- Endothelzellzahlen präoperativ kleiner als 1600 und größer als 2800 Zellen/mm<sup>2</sup>
- Pseudoexfoliationssyndrom



---

### 3. 2. 3. Biometrische Daten

Elf Patienten wurden nachträglich aus der Studie ausgeschlossen. Sieben davon erschienen nach drei Monaten nicht zur Nachkontrolle, bei einem Patienten kollabierte intraoperativ die Vorderkammer, eine Patientin erhielt wegen eines Asthmaanfalls in der Zeit zwischen Operation und Nachkontrolle hoch dosiert Kortison. Es verblieben somit 43 Patienten in der Studie. In Tabelle 1 sind die Charakteristika der Patienten im Hinblick auf biometrische Daten dargestellt.

Das Alter der Patienten der AMO Vitrax® – Gruppe (Gruppe 1) ist mit zwei Ausreißern (65 Jahre und 66 Jahre) ansonsten sehr homogen um den Mittelwert von 77 Jahre. Das Alter der Patienten in der Duovisc® – Gruppe (Gruppe 2) ist einer größeren Streuung unterworfen und mit einem Mittelwert von 71 Jahren deutlich niedriger. Dies bestätigt auch eine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen (P-Wert von 0,0082). In unserer Studie halten wir diesen Unterschied von durchschnittlich 6 Jahren für nicht ausschlaggebend. Diese geringe Altersdifferenz zwischen den beiden Gruppen ist für die Bewertung nicht relevant, da keine signifikanten Unterschiede der Messparameter vorliegen und auch nicht zu erwarten sind.

	Gruppe 1 (n = 21)	Gruppe 2 (n = 22)
Alter	77 ( $\pm$ 4,75)	71 ( $\pm$ 8,78)
Geschlecht:	7 Männer / 14 Frauen	5 Männer / 17 Frauen
Tage zwischen Operation und Nachuntersuchung	105 ( $\pm$ 41,69)	90 ( $\pm$ 18,54)
Präoperativer Visus	0,32 ( $\pm$ 0,12)	0,24 ( $\pm$ 0,15)
Präoperativer IOP [mmHg]	17 ( $\pm$ 3,99)	16 ( $\pm$ 3,74)
Präoperative Endothelzellzahl [Zellen/mm <sup>2</sup> ]	2377 ( $\pm$ 193,54)	2262 ( $\pm$ 305,49)

**Tab. 1: Biometrische Daten Mittelwert ( $\pm$  SD)**

---

### 3. 2. 4. Operative Daten

Zur Phakoemulsifikation wurde das Gerät Prestige der Firma AMO benutzt (Abbildung 1). Die Phakoemulsifikationsdauer wurden intraoperativ aufgezeichnet und am Ende der Operation für jeden Patienten ausgedruckt. Gleichmaßen wurde auch die zur Phakoemulsifikation benötigte Energie über die gesamte Dauer aufgezeichnet und ging als getrennter Wert in die Datensammlung ein. Angegeben ist die Phakoemulsifikationsdauer in Sekunden [s] und Phakoemulsifikationsenergie in Joule über die gesamte Phakoemulsifikationsdauer.



**Abb. 1: Gerät zur Phakoemulsifikation**

Es lagen keine Unterschiede zwischen den Gruppen bei diesen intraoperativen Parametern vor. Der Mittelwert der Phakoemulsifikationsdauer lag in der Gruppe 1 bei 34 s und in der Gruppe 2 bei 24 s. Die Phakoemulsifikationsenergie in der Gruppe 1 lag durchschnittlich bei 3471 J und in der Gruppe 2 bei 2410 J.

Die implantierte Linse wurde nach Indikationsstellung durch Messung der Augapfellänge in der Augenarztpraxis vor der Operation festgelegt und wurde als Dioptriewert [dpt] in die Datensammlung aufgenommen. Es wurden in der Gruppe 2 Dioptriestärken zwischen 11,0 dpt und 27,0 dpt implantiert. Es ergab sich ein Mittelwert von 20,6 dpt. In der Gruppe 1 lag der Mittelwert bei 21,5 dpt, mit einer Spannweite von 11,0 dpt bis 26,0 dpt. Auch in diesem Punkt lag kein Unterschied zwischen den Gruppen vor.

---

### 3. 2. 5. Härtegrad der Katarakt

Die Einteilung des Härtegrades der Katarakt wurde subjektiv vom Operateur intraoperativ ermittelt. Die dafür verwendete Skala hatte folgende Einteilung von 1 bis 5:

1 für leicht hart, 2 für mäßig hart, 3 für hart, 4 für sehr hart und 5 für extrem hart.

Über den verwendeten Chi-Quadrat-Test kann keine Signifikanz zwischen den Gruppen ermittelt werden, der errechnete P-Wert liegt bei 0,45.

Nachfolgend sind die Werte aus der Operation nochmals in der Tabelle 2 zusammengestellt.

	Gruppe 1 n = 21	Gruppe 2 n = 22
Phakoemulsifikationsdauer [s]	34 (± 24) [15 ; 98]	24 (± 18) [06 ; 89]
Phakoemulsifikationsenergie (Gesamtenergie) [J]	3471 (± 2340,40) [1595 ; 9803]	2410 (± 1788,23) [654 ; 8943]
Dioptrie der implantierten Linsen [Dpt]	21 (± 4,00) [11 ; 26]	21 (± 4,15) [11 ; 27]
Härtegrad der Katarakt ( <i>Median</i> ) [Skala 1 bis 5]	3 [2 ; 4]	3,5 [2 ; 4]

**Tab. 2: Operative Daten Mittelwert (± SD) [Min. : Max.]**

Es zeigte sich, dass die Gruppen in den intraoperativen Daten vergleichbar sind, es lagen keine Signifikanzen vor.

---

### 3.3. Viskoelastika

Die von uns verwendeten Viskoelastika bestehen aus Natriumhyaluronat von unterschiedlicher Konzentration. Ausnahme stellt Viscoat® da, diese enthält zusätzlich Natriumchondroitinsulfat. Auf Grund der unterschiedlichen Konzentration und Moleküllänge besitzen die Substanzen unterschiedliche Eigenschaften und werden in kohäsive und disperse Viskoelastika eingeteilt <sup>(11)</sup>, bestimmend ist hierbei die Viskosität bei Nullscherrate. Im Folgenden sind die Stoffe nochmals genauer beschrieben, im Anhang findet sich eine Übersichtstabelle für die wichtigsten Stoffeigenschaften. Siehe Tabelle 5.

#### 3. 3. 1. AMO Vitrax®

AMO Vitrax® der Firma AMO (Advanced Medical Optics GmbH, D-76275 Ettlingen) ist ein Viskoelastikum, das in der Kataraktchirurgie schon seit langem eingesetzt wird.

Physikochemische Eigenschaften:

AMO Vitrax® ist ein dispersives Viskoelastikum mit niedriger Viskosität. Es enthält 30 mg/ml Natriumhyaluronat in physiologischer Elektrolytlösung. Aufgrund der geringen Kettenlänge und des niedrigen Molekulargewichtes von 0,5 Mio. Dalton kommt es bei AMO Vitrax® zu einer weniger starken Haftung der Moleküle untereinander und zu seinen dispersiven Eigenschaften. Die Viskosität bei Nullscherrate liegt bei 41,3 Pas.

Der pH-Wert liegt bei 7,3 ( $\pm 0,1$ ). Aus Studien geht hervor, dass die mittlere Osmolalität bei 284 mOsmol/kg liegt. Der Schnittpunkt aus Elastizität und Viskosität zeichnet es als höchst elastisch und niedrig viskös aus. Es besitzt nur eine geringe Pseudoplastizität, die mit 6,3 angegeben wird <sup>(11)</sup>. Mit der niedrigen Relaxationszeit von 0,17 s ist es gering raumtaktisch.

Die Verwendung von AMO Vitrax® intraoperativ in der soft-shell-Technik:

In der soft-shell-Technik wird AMO Vitrax® als erste Substanz in die zentrale Pupillenregion injiziert, um durch das nachfolgende höhervisköse Viskoelastikum (hier Allervisc®) gleichmäßig verdrängt zu werden. Damit entsteht eine gleichmäßige Schutzschicht aus AMO Vitrax® am Hornhautendothel. Zu Beginn der Phakoemulsifikation wird das höhervisköse, kohäsive Viskoelastikum meist aus der Augenvorderkammer gespült, AMO Vitrax® bleibt aber als Schutzfilm am Hornhautendothel länger haften.

---

### 3. 3. 2. Allervisc®

Allervisc® der Firma AMO (Advanced Medical Optics GmbH, D-76275 Ettlingen) benutzen wir in der soft-shell-Technik als kohäsives Viskoelastikum in der Kombination mit AMO Vitrax®.

Physikochemische Eigenschaften:

Durch ein hohes Molekulargewicht von  $> 1,0$  Mio. Dalton und die großen Kettenlänge entsteht eine starke Haftung der Moleküle untereinander. Allervisc® ist ein Viskoelastikum mit kohäsiven Eigenschaften und hoher Viskosität. Bei Nullscherrate beträgt sie 732,9 Pas. Es enthält 10 mg/ml Natriumhyaluronat in physiologischer Elektrolytlösung. Der pH-Wert liegt bei  $7,3 (\pm 0,08)$ , die Pseudoplastizität bei 184,7. Die Relaxationszeit wird mit 7,4 s angegeben und ist somit gering raumtaktisch <sup>(11)</sup>.

Die Verwendung von Allervisc® intraoperativ:

Nach Injektion von AMO Vitrax® verdrängt Allervisc® dieses zu einem gleichförmigen Schutzfilm an das Hornhautendothel. Es unterstützt die Kapsulorhexis besonders durch Stabilisierung der Vorderkammer. Bei der Einsetzung der intraokularen Linse werden die Vorteile des höherviskösen Viskoelastikums genutzt. Das höhervisköse Viskoelastikum – in dieser Kombination Allervisc® – wird in die Vorderkammer und in den Kapselsack injiziert.

---

### **3. 3. 3. Duovisc® (Viscoat® und ProVisc®)**

Duovisc® wird von der Firma Alcon Pharma GmbH (D-79108 Freiburg) hergestellt und besteht aus den zwei Komponenten ProVisc® und Viscoat®.

ProVisc® als kohäsives und Viscoat® als dispersives Viskoelastikum ergänzen sich in ihren Eigenschaften und werden in Kombination bei der Kataraktchirurgie angewandt.

#### **Viscoat®:**

Die Physikochemische Eigenschaften von Viscoat®:

Viscoat® wird als Viskoelastikum der zweiten Kategorie bezeichnet, das als erstes in den USA eingeführt wurde. Viscoat® besteht aus 30 mg/ml Natriumhyaluronat und 40 mg/ml Natriumchondroitinsulfat, weitere wichtige Bestandteile sind Natriumhydrogenphosphat. Es gehört zu den dispersiven Viskoelastika mit einer Viskosität bei Nullscherrate von 58 Pas. Bei einer Scherrate von 1000/s sinkt die Viskosität auf 0,310 Pa. Somit liegt eine Pseudoplastizität von 10,1 vor. Das Molekulargewicht beträgt 0,525 Mio. Dalton, die mittlere Osmolalität 340 mOsmol/kg. Der pH-Wert wird mit 7,32 ( $\pm 0,07$ ) angegeben. Der Kohäsions-Dispersions-Index beträgt 3,4 % / 100 mmHg. Angegeben wird die Relaxationszeit mit 7,3 s. Die Verwendung intraoperativ gleicht der von AMO Vitrax®, es wird bei der soft-shell-Technik zum Schutz des Hornhautendothels eingesetzt.

#### **ProVisc®:**

Die physikochemischen Eigenschaften von ProVisc®:

ProVisc® ist mit hoher Viskosität ein kohäsives Viskoelastikum. Es enthält 10 mg/ml Natriumhyaluronat. Das hohe Molekulargewicht von  $> 1,1$  Mio. Dalton und die große Kettelänge bewirken die starke Haftung der Moleküle untereinander. Die Viskosität bei Nullscherrate beträgt 207 Pas. Die Relaxationszeit wird mit 7,93 s angegeben. Es ist somit nur gering raumtaktisch. Die mittlere Osmolalität liegt bei 307 mOsmol/kg. Der pH-Wert liegt bei 7,11 ( $\pm 0,09$ ). Die intraoperative Verwendung ist analog dem bei Allervisc®, siehe dort.

---

### **3.4. Operationsverfahren**

Alle Operationen wurden im Städtischen Klinikum Esslingen stationär und in Lokalanästhesie von PD Dr. J. Weindler durchgeführt.

Nach Injektion eines niedrigviskösen Viskoelastikums (z.B. Viscoat® oder AMO Vitrax®) in der zentralen Pupillenregion wird in einem zweiten Schritt ein Viskoelastikum mit höherer Viskosität (z.B. ProVisc® oder Allervisc®) im Zentrum des ersten Viskoelastikums injiziert. Dies bewirkt eine Verteilung des niedrigviskösen Viskoelastikums mit Ausbildung einer gleichmäßigen Schicht über das Hornhautendothel.

Es folgt die Kapsulorhexis der vorderen Linsenkapsel unter Aufrechterhaltung der vorderen Augenkammer durch das kohäsive Viskoelastikum. Während der anschließenden Phakoemulsifikation des Linsenkerns wird auch das Viskoelastikum größtenteils, insbesondere das kohäsive, mit abgesaugt.

Vor der Implantation der Intraokularlinse (IOL) wird der Kapselsack mit dem höher-viskösen Viskoelastikums gefüllt. Die IOL wird mittels eines Injektors eingesetzt. Zuletzt wird die Vorderkammer und der Kapselsack durch Saug-Spülung von Viskoelastikum gereinigt und mit BSS gespült. Eine Naht ist nicht erforderlich.

---

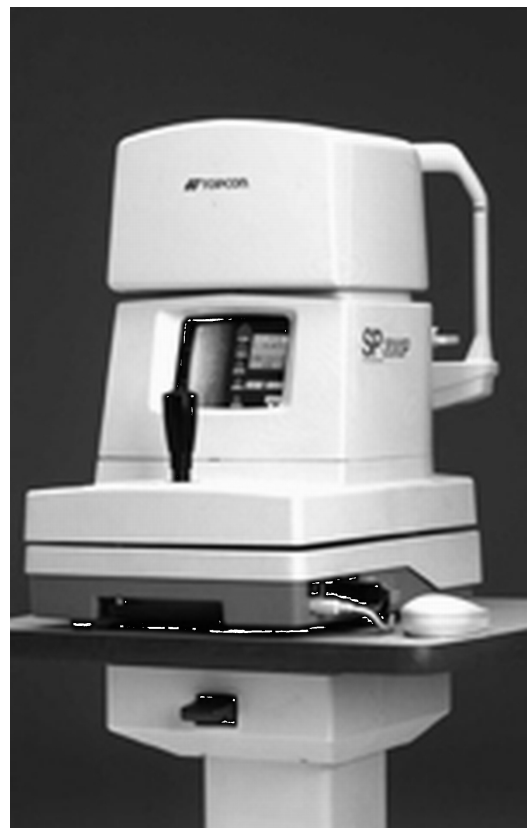
### 3.5. Messgrößen

Messparameter waren Endothelzelldichte, Endothelzellgröße, Hornhautdicke, Augeninnendruck und Visus.

#### 3. 5. 1. Endothelzelldichte [Zellen/mm<sup>2</sup>] und Endothelzellgröße [µm]

Bei jedem Patienten wurde am Tag vor der Operation, am Tag nach der Operation und nach 3 Monaten die Endothelzellschicht der Hornhaut je dreimal photographiert. Es wurde dafür ein Spekularmikroskop der Firma Topcon benutzt. Genaue Bezeichnung Topcon SP2000P, Seriennummer 25484 (Abbildung 2). Der Fokus jeder einzelnen Photographie lag im Bereich der zentralen Hornhaut. Es wurde die Funktionsweise *mode auto* und *flash low* eingestellt.

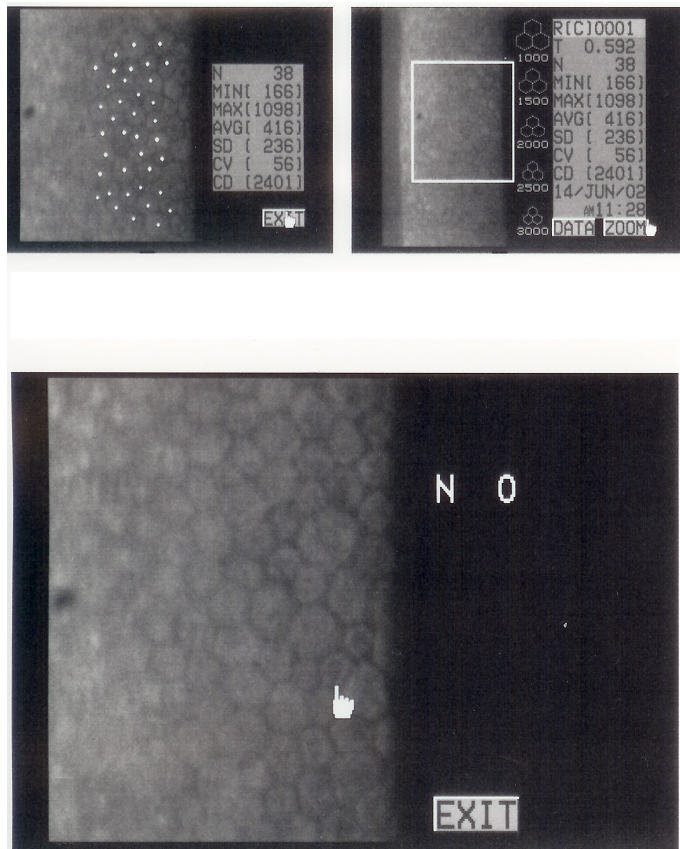
In der vergrößerten Photographie der Endothelzellschicht wurden 50 nebeneinander liegende Zellen per Maus markiert. Nach Abschluss der Markierung ermittelte das Gerät automatisch die Zelldichte und die mittlere Endothelzellgröße sowie das Maximum, Minimum und die Standardabweichung. Aus den drei Aufnahmen ergaben sich die Mittelwert prä-, postoperativ und der Mittelwert der Nachkontrolle. Diese wurden in die Datensammlung übertragen.



**Abb. 2: Topcon SP2000P**



Die Arbeitsweise der Endothelmikroskopie veranschaulicht die folgenden Photographien. In Abbildung 3 sieht man im unteren großen Bild eine Vergrößerung, in der mittels Maus (Handzeiger) die einzelnen Zellen markiert werden.



In der oberen linken Abbildung sind die Markierungen von 30 Zellen zu sehen.

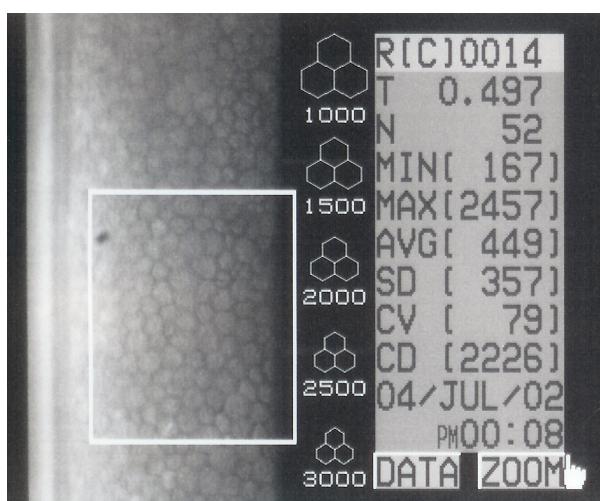
Der rechte obere Bildausschnitt zeigt die fertige automatische Auswertung mit den einzelnen Größenangaben.

In Abbildung 4 ist eine normale Endothelzelldichte mit 2226 Zellen/mm<sup>2</sup> abgebildet.

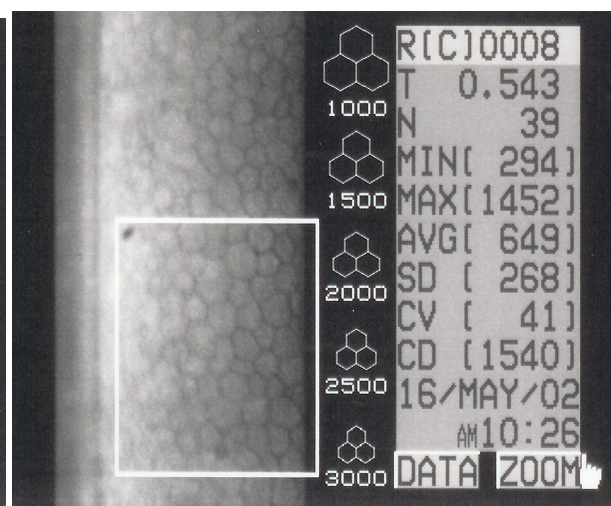
In Abbildung 5 ist eine Endothelzelldichte mit nur 1540 Zell/mm<sup>2</sup> aufgeführt.

Weiter Beispiele finden sich im Anhang unter Punkt 6.2.

**Abb. 3: Arbeitsweise der Endothelzellbestimmung**



**Abb. 4: 2226 Zellen/mm<sup>2</sup>**



**Abb. 5: 1540 Zellen/mm<sup>2</sup>**

---

### **3. 5. 2. Hornhautdicke [mm]**

Die drei Messungen mit dem Spekularmikroskop Topcon SP2000P erbrachten ebenfalls automatisch den Wert der zentralen Hornhautdicken. Die drei aufeinander ausgeführten Messungen wurden gemittelt und gingen als Mittelwert jeweils prä-, postoperativ und der Nachkontrolle in die Datensammlung ein.

### **3. 5. 3. Tensio [mmHg]**

Die Messung des intraokularen Druckes (IOP) wurde applanationstonometrisch nach Goldmann vorgenommen. Am Vortag der Operation wurde der IOP einmalig an der Spaltlampe bestimmt, ebenso am 1 Tag und 3 Monate postoperativ.

### **3. 5. 4. Bester Visus mit Korrektur [%]**

Zur Beurteilung der Sehkraft wurde der beste Visus mit Korrektur am präoperativen Tag, am 1. postoperativen Tag und nach 3 Monaten anhand von Leseprobetafeln mit Zahlen in Abstand von 5 Metern ermittelt. Angegeben in Prozent wurde der Visus in die Datensammlung mit aufgenommen.

---

## **3.6. Zeitlicher Ablauf der Studie**

### **3. 6. 1. Präoperativer Tag**

Bei einem ersten Vorstellungstermin in der Esslinger Augenpraxis wurde der Patient untersucht, die zu implantierende IOL anhand der Biometrie ermittelt und der Patient über die Operation aufgeklärt.

Der Patient wurde dann elektiv am Tag vor der Operation stationär in das Städtische Klinikum Esslingen aufgenommen. Dort wurde er auf der Station aufgesucht und ausführlich über die bevorstehende Operation und das Studiendesign aufgeklärt. Nachdem der Patient seine Bereitschaft zur Mitarbeit und seine Einwilligung zur Untersuchung gegeben hatten, führten wir eine eingehende Anamnese durch. Es erfolgte eine detaillierte Befragung anhand der Ein- und Ausschlusskriterien. Abschließend erfolgte eine Voruntersuchung, in der die präoperativen Daten erhoben wurden. Dabei wurden die ersten drei Bilder der Endothelzellschicht aufgenommen. Die Auswertung der Endothelzelldichte, Endothelzellgröße und die Hornhautdicke erfolgten sofort. Entsprach der Patient den geforderten Einschlusskriterien, erfolgte die Aufnahme in die Studie.

### **3. 6. 2. Operationstag**

Alle Patienten wurden wie oben beschrieben operiert. Operationstechnik und perioperative Medikamente waren bei allen Patienten identisch.

### **3. 6. 3. Postoperativer Tag**

1 Tag nach der Operation konnten alle Patienten wieder entlassen werden. In die Abschlussuntersuchung war die weitere Datenaufnahme (Endothelzelldichte, -größe, Hornhautdicke, IOP und bester Visus mit Korrektur) eingebettet. Drei weitere Photographien der Hornhautendothelschicht wurden angefertigt und nach Auswertung als Mittelwert in die Datensammlung aufgenommen.

### **3. 6. 4. Nachkontrolle**

Nach 3 Monaten wurde mit den Patienten telefonisch Kontakt aufgenommen und für die Nachkontrolle ein individueller Termin vereinbart. Die Nachkontrolle fand in der Esslinger Augenarztpraxis statt. Hierbei wurden die letzten drei Photographien der Hornhautendothelschicht angefertigt, wie immer ging der Mittelwert in die Auswertung ein. Der Augendruck und Visus wurde bestimmt.

---

### 3.7. Statistik

Die Daten wurden nach Auflösung der Maskierung zur Auswertung auf einen Personalcomputer übertragen. Die drei Mittelwerte der Zelldichte (prä-, postoperativ und Nachkontrolle), der Zellgröße, der Hornhautdicke, die Werte der Augeninnendrucke und die drei Werte der Visus einer jeden Gruppe wurden auf Normalverteilung kontrolliert. Hierzu benutzten wir die Varianzanalyse.

Des Weiteren wurden dann die beiden Gruppen (AMO Vitrax® + Allervisc® und Duovisc®) gegenüber gestellt. Die prä- und postoperativen Werte sowie die Werte der Nachuntersuchung von Endothelzelldichte, Endothelzellgröße, Hornhautdicke, Tensio, bester Visus mit Korrektur, Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation, Phakoemulsifikationsenergie, Phakoemulsifikationsdauer und die Dioptrie der implantierten Linse wurden statistisch mit Hilfe des t-Test auf Signifikanzen geprüft. Die Einteilung des Kataraktreifegrades wurde mit dem Chi-Quadrattest auf statistische Signifikanz geprüft. Die Ergebnisse bezeichneten wir bei einem  $P < 0,05$  als niedrig signifikant und bei einem  $P < 0,01$  als signifikant.

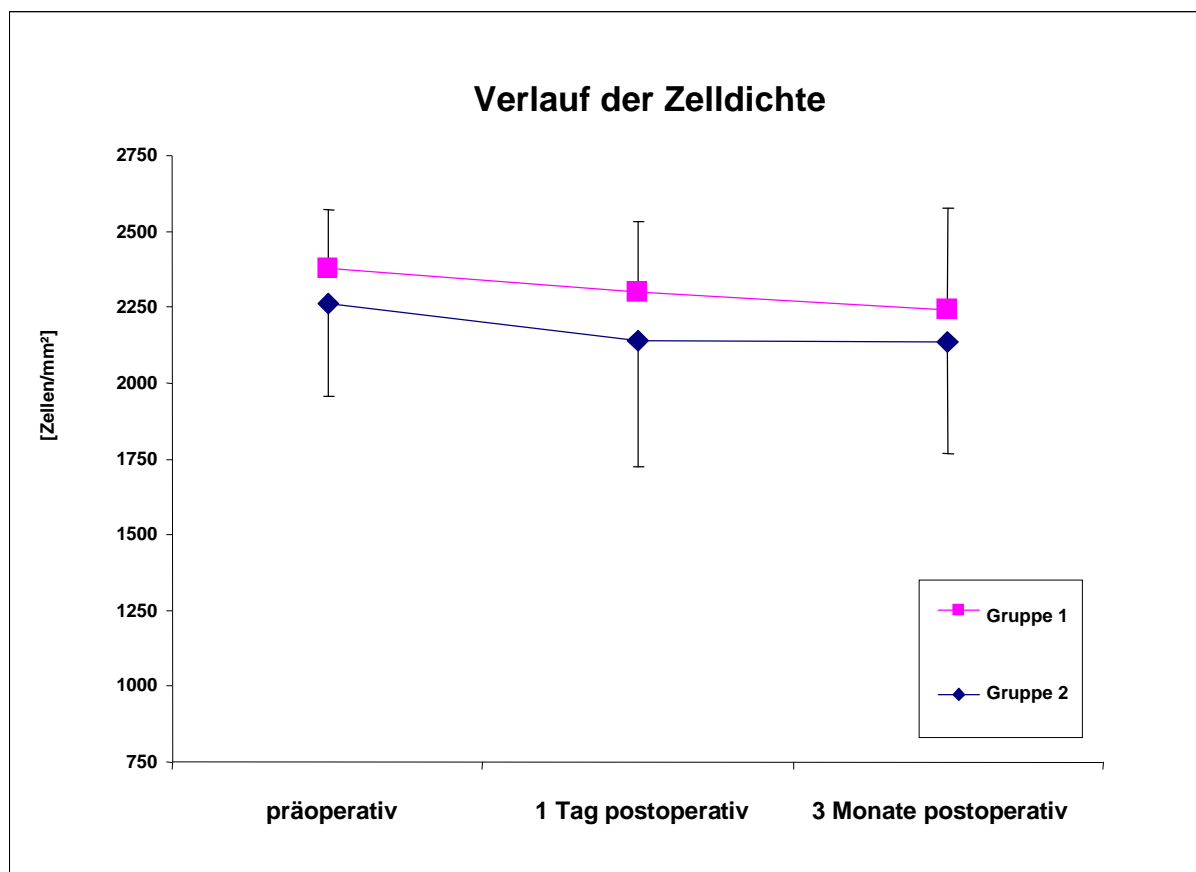
## 4. Ergebnisse

### 4.1. Endothelzelldichte

Es zeigt sich in der Duovisc® – Gruppe (Gruppe 2) ein Zellverlust von 125 Zellen/mm<sup>2</sup> (5,5 %) von präoperativ zur Nachkontrolle. Bei der großen Schwankungsbreite innerhalb der Messungen ist nur eine Tendenz der Abnahme im Verlauf aber keine Signifikanz zu erheben (Abb. 6).

In der AMO Vitrax® – Gruppe (Gruppe 1) besteht ein Zellverlust von 136 Zellen/mm<sup>2</sup> (5,7 %) von präoperativ zur Nachkontrolle. Auch hier zeigt sich nur eine Tendenz im Verlauf aber kein signifikanter Zellverlust (Abb. 6).

Der t-Test bei gleicher Varianz weist keine Signifikanz zwischen den Gruppen auf. Die zweiseitigen P-Werte werden mit 0,15 (präoperativ), 0,14 (postoperativ) und mit 0,34 (Nachkontrolle) angegeben.



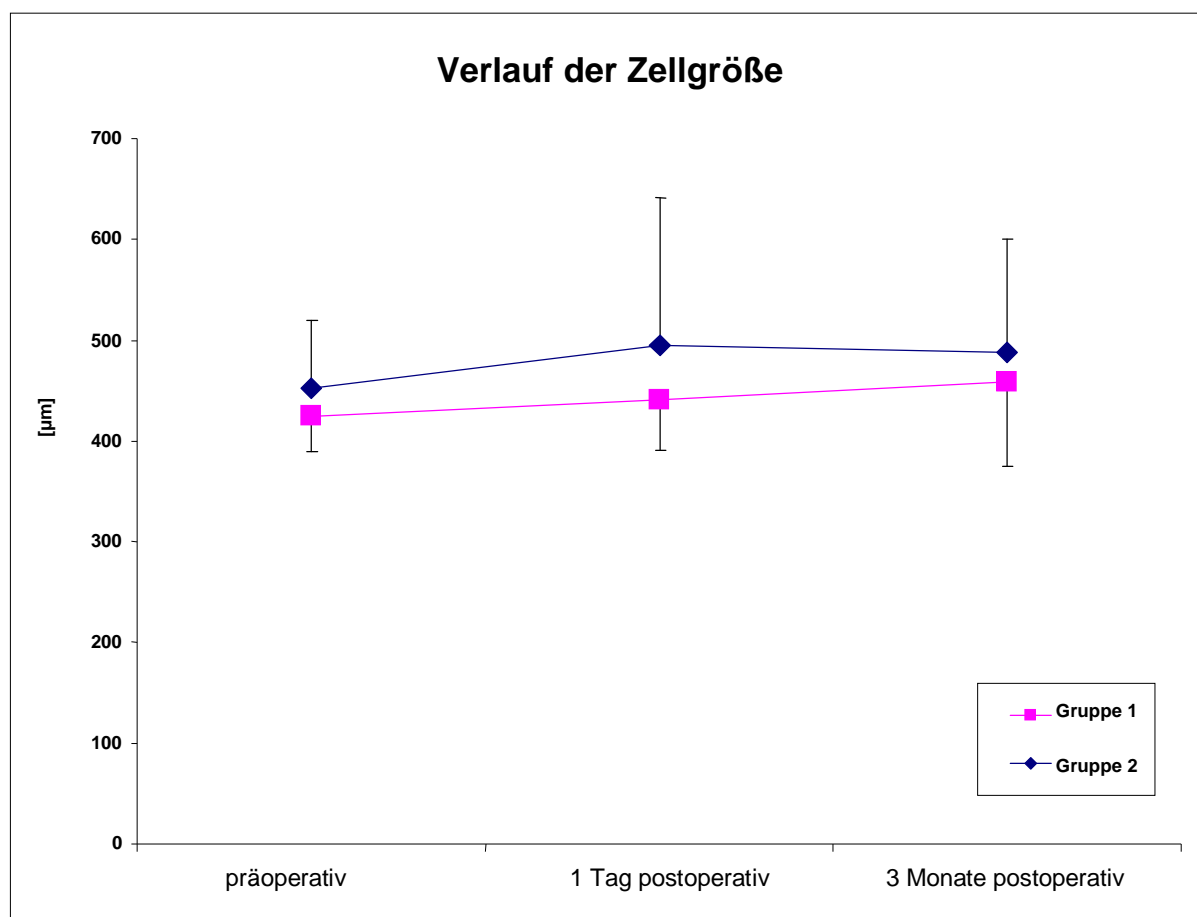
**Abb. 6: Endothelzelldichte (Mittelwert  $\pm$  SD)**

## 4.2. Endothelzellgröße

In der Duovisc® – Gruppe (Gruppe 2) nehmen die Zellen an Größe zu, im Durchschnitt um  $36 \mu\text{m}^2$ . Wobei ein Tag postoperativ die Zellgrößenzunahme am größten ist, durchschnittlich um  $43 \mu\text{m}^2$ . Es liegen innerhalb der Gruppe keine Signifikanzen vor (Abb. 7).

Die Größenzunahme der Zellen ist auch in der AMO Vitrax® – Gruppe (Gruppe 1) zu erheben, aber auch dort nicht signifikant. Von präoperativ zur Nachkontrolle sind es  $34 \mu\text{m}^2$ . Ein Tag postoperativ liegt die Differenz bei  $17 \mu\text{m}^2$  (Abb. 7).

Beim Gruppenvergleich sind keine Signifikanzen zu ermitteln. Die zweiseitigen P-Werte liegen bei 0,11 (präoperativ), 0,12 (postoperativ) und bei 0,33 (Nachkontrolle).



**Abb. 7: Zellgröße (Mittelwert  $\pm$  SD)**

### 4.3. Hornhautdicke

Die Hornhautdicke als sensibler Marker zeigt innerhalb beider Gruppen einen signifikanten Anstieg am 1. postoperativen Tag. Die Mittelwerte beider Gruppen kehren aber nach 3 Monaten zu den ursprünglichen Dicken zurück.

Die Werte der insgesamt sehr homogenen Hornhautdicke in der Duovisc® – Gruppe (Gruppe 2) zeigen einen Anstieg postoperativ um 0,034 mm (6,49 %) und dann eine Abnahme zur Nachkontrolle um 0,030 mm und erreichen fast den Ausgangswert. Für diese Zu- und Abnahme besteht eine Signifikanz mit einem P-Wert von 0,0043 (Abb. 8).

Auch innerhalb der AMO Vitrax® – Gruppe (Gruppe 1) ist diese Zunahme (0,038 mm = 7,29 %) und Abnahme (0,033 mm) mit einem P-Wert von 0,0005 signifikant (Abb. 8).

Beim Vergleich der beiden Gruppen liegt aber keine Signifikanz vor. Präoperativer P-Wert von 0,67, postoperativer P-Wert von 0,94 und einem P-Wert der Nachkontrolle von 0,84.

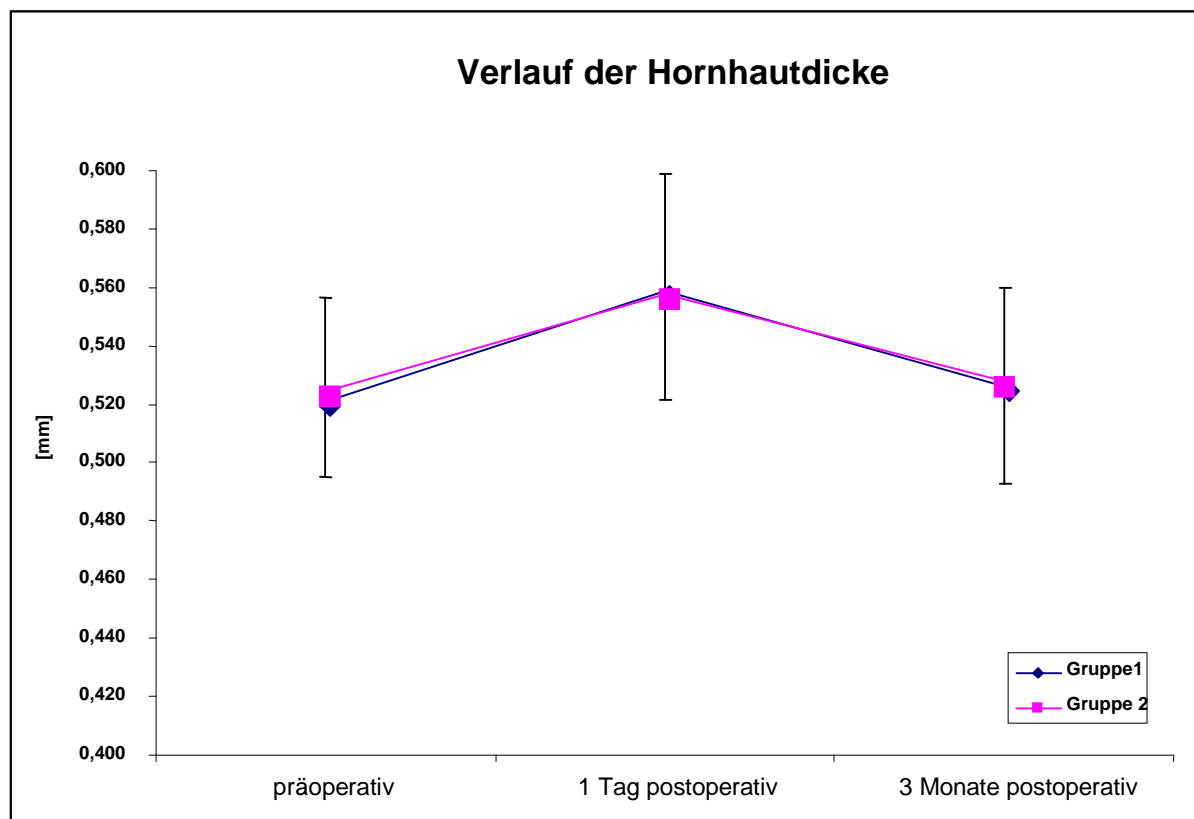


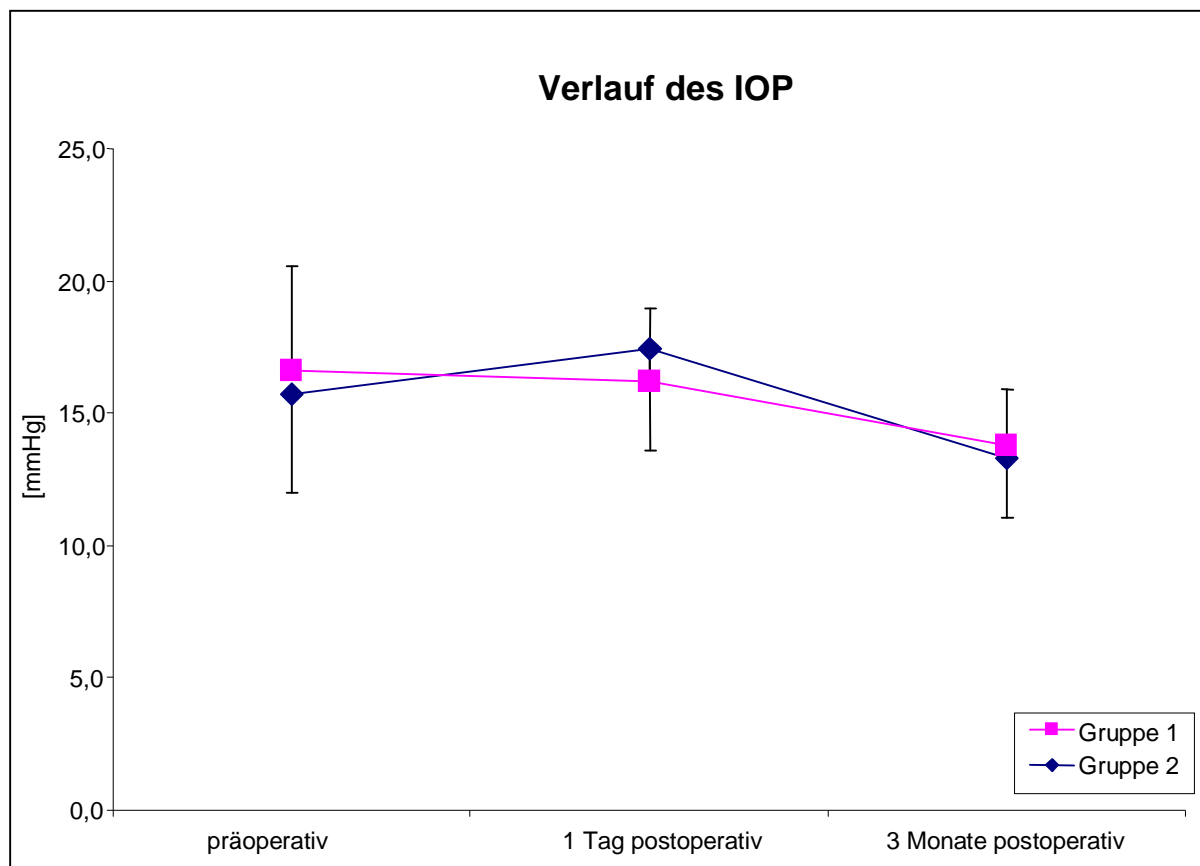
Abb. 8: Hornhautdicke (Mittelwert  $\pm$  SD)

#### 4.4. Augeninnendruck

Die Augeninnendruckwerte (IOP) wurden bei allen Patienten präoperativ, 1 Tag postoperativ und bei der Nachkontrolle erhoben. Innerhalb jeder Gruppe ist der Verlauf des IOP signifikant. In der Duovisc® – Gruppe (Gruppe 2) ist der P-Wert präoperativ zur Nachkontrolle niedrig signifikant mit 0,018 und deutlicher noch zwischen dem 1. Tag postoperativ und Nachkontrolle mit einem P-Wert von 0,00099. In der AMO Vitrax® – Gruppe (Gruppe 1) liegen signifikante P-Werte präoperativ zur Nachkontrolle mit 0,0076 und postoperativ zur Nachkontrolle mit 0,0032 vor. (Abb. 9)

Der t-Test im Vergleich zwischen den beiden Gruppen erbringt keine Signifikanz für die präoperativen Werte (P-Wert 0,50), für die Wert 1 Tag postoperativ (P-Wert 0,25) oder für die Werte der Nachkontrolle (P-Wert 0,46).

Im folgenden Schaubild ist der Verlauf nochmals graphisch dargestellt.



**Abb. 9: Augeninnendruck (Mittelwert  $\pm$  SD)**

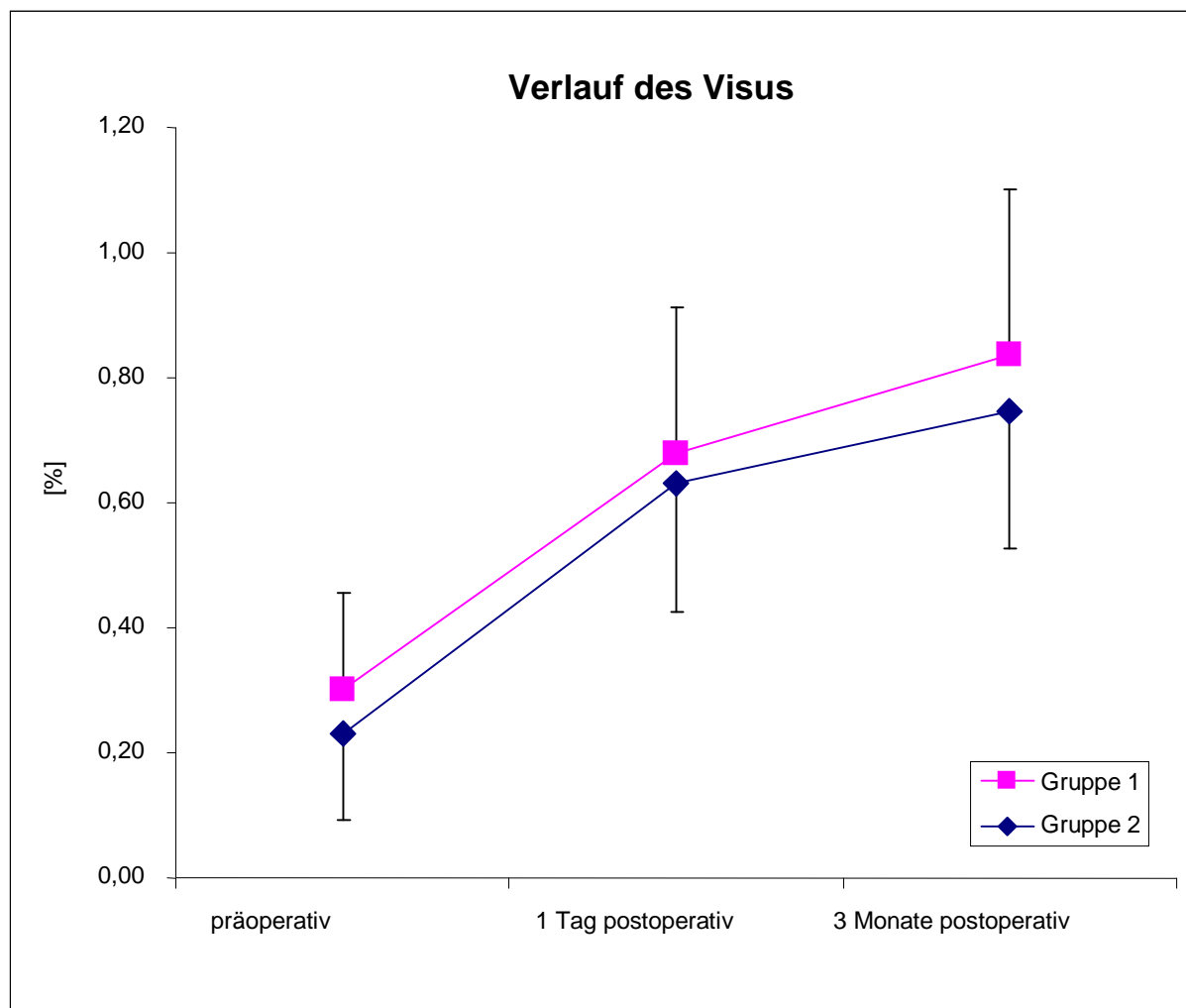


## 4.5. Visus

In der Duovisc® - Gruppe (Gruppe 2) sind Signifikanzen sowohl zwischen präoperativ und postoperativ (P-Wert < 0,001) mit einer Zunahme um 40 % und zwischen präoperativ und der Nachkontrolle (P-Wert < 0,001) mit einer Zunahme des Visus um weiter 12 % nachzuweisen (Abb. 10).

In der AMO Vitrax® - Gruppe (Gruppe 1) ergeben sich ebenfalls Signifikanzen im folgendem Maß: präoperativ zu postoperativ mit einem P-Wert von < 0,001 was einer Visusverbesserung um 38 % entspricht. Zwischen präoperativ und der Nachkontrolle beträgt der P-Wert < 0,001, das entspricht einer gesamten Verbesserung um 54 % (Abb.10).

Vergleiche zwischen den Gruppen ergeben aber keine Signifikanz.



**Abb. 10: Visus (Mittelwert  $\pm$  SD)**

---

## 5. Diskussion

### 5.1. Einleitung

Im Jahr 1972 beschrieb Balazs <sup>(4)</sup> erstmalig den Einsatz von Viskoelastika in der Kataraktchirurgie. Es folgte eine Vielzahl von Substanzen, die auf der Basis von Hydroxypropyl-Methylcellulose, von Natriumchondroitinsulfat oder von Natriumhyaluronat hergestellt werden. Abhängig von den physikochemischen Eigenschaften können Viskoelastika in zwei große Gruppen eingeteilt werden: dispersive oder kohäsive Viskoelastika <sup>(24)</sup>. Dispersive Substanzen besitzen ein kleines Molekulargewicht aufgrund der kürzeren Molekülketten. Die kohäsiven Viskoelastika mit ihren längeren und teils aufgeknäulten Molekülketten haben ein größeres Molekulargewicht.

Das ideale Viskoelastikum schützt die intraokularen Gewebe und Zellen vor Verletzung und Ultraschallenergie, besitzt eine hohe Viskosität bei niedriger Scherrate zur Aufrechterhaltung der Vorderkammer, besitzt eine niedrige Viskosität bei hoher Scherrate zur einfachen Injektion, weist normale körperphysiologische Eigenschaften wie pH-Wert und Osmolalität auf, es ist gut verträglich und abbaubar <sup>(16)</sup>. Die Aufrechterhaltung der Vorderkammertiefe ist neben dem Schutz des Hornhautendothels die wichtigste Funktion der Viskoelastika. Während der Phakoemulsifikation schützen die Viskoelastika das Endothel gegen Turbulenzen, entstehende freie Sauerstoffradikale und vor Berührungen von losgelösten Partikeln.

Da kein Viskoelastika alle klinisch geforderten Ansprüche erfüllt, wurde die Kombination aus kohäsiven mit dispersiven Viskoelastika von Arshinoff 1999 als soft-shell-Technik beschrieben <sup>(1)</sup>. Die soft-shell-Technik versucht durch den Einsatz von Kombinationen aus Viskoelastika die Vorteile ihrer physikochemischen Eigenschaften zu nutzen und die Nachteile der einzelnen Substanz in der Kombination zu minimieren. Miyata konnte im Jahr 2002 <sup>(23)</sup> einen positiven Effekt für die soft-shell-Technik gegenüber einzelnen viskoelastischen Substanzen beweisen. Es zeigte sich ein Endothelzellverlust von 6,4% ( $\pm 9,6\%$ ) in der soft-shell-Gruppe und im Gegensatz dazu ein Endothelzellverlust von 16,3% ( $\pm 9,8\%$ ) in der Kontrollgruppe.

---

Kim führt im Jahr 2004 <sup>(17)</sup> einen ebenfalls positiven Effekt für die soft-shell-Technik an. Harte Linsen zeigten ein Endothelzellverlust von 12,2 % ( $\pm 6,6\%$ ). Im Gegensatz zu lag der Endothelzellverlust zwischen 17,4 % und 19,6%, wenn die Viskoelastika einzeln verwendet wurden. Eine Studie, die unterschiedliche Kombinationen gegeneinander testet, gab es bisher noch nicht. Dies war ein Grund, der uns zu dem vorliegenden Studiendesign veranlasst hat.

Die Nachteile der einzelnen Substanzen wurden gegeneinander schon in vielen Studien diskutiert und können so zusammengefasst werden. Viskoelastika mit hoher Viskosität bei Null-Scherrate verlassen auffallend schnell die Augenvorderkammer durch den entstehenden Druck und durch die Absaugung, die während der Phakoemulsifikation entstehen. Dagegen sind dispersive Viskoelastika mit niedriger Viskosität bei Null-Scherrate schwerer aus der Augenvorderkammer zu entfernen und bleiben auch während der Phakoemulsifikation als Schutz am Endothel haften.

Die Studienlage berücksichtigend haben wir 43 Patienten in eine klinische Studie aufgenommen, um eventuelle signifikante Unterschiede zwischen den Kombinationen Viscoat® und ProVisc® gegen Allervisc® und AMO Vitrax® zu erheben. Hauptaugenmerk lag auf dem Verhalten der Hornhautendothelzellen, der Hornhautdicke und dem Verlauf des Augennendruckes. Die grundsätzliche Fragestellung lautete, ob eine Kombination aus Allervisc® und AMO Vitrax® im Vergleich zu der etablierten Kombination Duovisc® in der soft-shell-Technik gleich gute Ergebnisse liefert.

---

## 5.2. Methodik

In die Untersucher- und Patienten-verblindete, randomisierte Studie wurden 43 Patienten eingeschlossen, die sich einer elektiven Kataraktoperation unterzogen. Eine Verblindung des Operateurs wurde nicht vorgenommen, da sich die einzelnen Viskoelastika aufgrund ihrer Handhabung in der Operation so sehr unterscheiden, dass sie jeweils für den Operateur auf Grund des Verhaltens erkennbar sind.

Die photographischen Aufnahmen der Hornhautendothelzellen wurden durch ein Non-Kontakt-Spekularmikroskop in der zentralen Hornhaut angefertigt. Die Vorteile liegen bei diesem nicht-invasives Verfahren in der Wiederholbarkeit der Aufnahmen. Welche Zellen in die Auswertung der Zelldichte aufgenommen wurden, erfolgte manuell und somit Untersucher abhängig. Dabei hat der Untersucher versucht möglichst zusammenhängende Zellverbände zu markieren. Halbangeschnittene Zellen wurden nicht markiert. Schmidl beschreibt 1999, dass die Spekularmikroskopie normalerweise eine Standardabweichung von  $\pm 5\%$  per se aufweist<sup>(30)</sup>.

Koch zeigte in einer Studie 1993<sup>(19)</sup>, dass er signifikante Unterschiede in einer „superior“ Region nachweisen konnte, während in der zentralen Hornhaut keine Unterschiede zu erkennen waren. Die Schnittführung in seiner Studie wurde auf einer 12 Uhr – Position angegeben und womit in der „superior“ Region sicherlich stärkere Umbauprozesse stattfinden. Diese sind aber sicherlich nicht für das gesamte Hornhautendothel aussagekräftig.

Die Hornhautdicke wurde automatisch im Rahme der Spekularmikroskopie zentral bestimmt. Kirchhoff kommt in einer Arbeit 2001<sup>(18)</sup> zum Ergebnis, dass eine Hornhautvolumenbestimmung mittels Orbscans® mit mehreren Messpunkten und in mehreren Hornhautarealen der punktuellen Pachymetrie überlegen ist. Die Hornhautvolumenbestimmung hat sich bisher aber noch nicht als Standart etabliert, so dass wir zur Vergleichbarkeit der Werte mit der Literatur die Hornhautdicke punktuell bestimmt haben.

Da sich das Endothel der Hornhaut ca. 90 Tagen nach der Operation regeneriert und stabilisiert hat<sup>(8)</sup>, scheinen Messungen, die eine kürzere Zeit zwischen Operation und Nachkontrolle haben, ungenauer zu sein. Der Durchschnitt unserer Nachuntersuchung lag bei 97 Tage nach Operation.

---

### 5.3. Ergebnisse

Unbestritten ist, dass die Zahl der Hornhautendothelzellen mit dem Alter abnimmt <sup>(21)</sup>. Auch besteht große Einigkeit in der Literatur darüber, dass nach einem Eingriff im Auge die Dichte der Hornhautendothelzellen abnimmt, angegeben wird eine Spanne von 1,5 % bis 20 % <sup>(19; 21)</sup>, was einem realen Verlust von ca. 35 bis 380 Zellen pro mm<sup>2</sup> entspricht. Der Durchschnitt liegt nach Literaturstudium bei 8 % Zellverlust.

Unsere Werte mit 5,5 % und 5,7 % scheinen zu zeigen, dass die Kombinationen einen besseren Schutz des Endothelzellen haben können. Ob die Kombination von Viskoelastika den einzeln angewendeten Viskoelastika überlegen ist, wie es die Zahlen suggerieren, müssen weitere Studien zeigen und darf ungeprüft so nicht angenommen werden. Da auch eine Studie mit Healon® gegen Kombination von Healon® und Viscoat® keine signifikanten Vorteile dahingehend aufweist <sup>(8)</sup>. Jedoch haben Miyata <sup>(23)</sup> und Kim <sup>(17)</sup> einen positiven Effekt für die soft-shell-Technik beschrieben.

Eine Überlegenheit von kohäsiven oder dispersiven Viskoelastika bleibt unklar, da die Bedeutung der elektrischer Ladung für die Adhäsion und die spezifische Bindungsaffinität für Hyaluronsäuren an die Endothelzellen zwar nachgewiesen ist (je größer das Molekulargewicht, desto stärker die Bindungsaffinität <sup>(16)</sup>), aber nicht richtungsweisend erscheint <sup>(30)</sup>.

Im Vergleich der Einzelanwendungen von Viskoelastika findet eine Studie einen besseren Endothelzellschutz für Healon® im Vergleich zwischen Healon® und Viscoat® <sup>(27)</sup>. Zwei Studien halten Viscoat® gegen Healon® überlegen <sup>(13; 19)</sup>. In experimentellen Studien mit Hasenaugen zeigt sich Viscoat® Healon® und Ocucoat® überlegen <sup>(9)</sup>, auch bei Koch schneidet Viscoat® besser ab <sup>(19)</sup>. In der Studie von Colin 1995 <sup>(7)</sup> zeigt sich keine Signifikanz zwischen AMO Vitrax® und Healon®.

---

Ein Zusammenhang zwischen Endothelzellverlust und Phakoemulsifikationsenergie beschreibt im Jahr 1993 Probst <sup>(26)</sup>. Maar <sup>(21)</sup> sieht zwischen Endothelzellverlust und Phakoemulsifikationsdauer einen linearen Zusammenhang. Er beschreibt einen signifikant höheren Zellverlust bei längerer Phakoemulsifikationsdauer. Eine Minderung der Schädigung kann vermutlich durch einen Schutzfilm am Endothel aus Viskoelastikum erreicht werden, sofern das Viskoelastikum während der gesamten Phakoemulsifikationsdauer am Endothel verbleibt. Dieser Zusammenhang kann möglicherweise über die Forschungsarbeit aus dem Jahr 1998 von McDermott <sup>(22)</sup> gestützt werden. Dieser fand nach einer Phakoemulsifikationsdauer von 39 Sekunden bei Healon GV® kein anheftendes Viskoelastikum am Hornhautendothel und nach 45 Sekunden bei Viscoat® noch in 80% der Fälle 100 µm Viskoelastikum am Hornhautendothel haften. Assia <sup>(3)</sup> färbten Viskoelastika mit Flurescein ein und wiesen durch Videoaufnahmen nach, dass Healon® und Healon GV® nach 20 bzw. 25 Sekunde Irrigation und Aspiration aus den Augen entfernt waren. Bei Viscoat® dauerte dieser Vorgang 3,5 Minuten. Wird durch die Phakoemulsifikation alles Viskoelastikum aus dem Auge entfernt, weil die Zeitdauer überschritten wird, ist das Hornhautendothel den Turbulenzen im Auge schutzlos ausgeliefert.

Andererseits zeigte Tetz <sup>(32)</sup> in einer Studie im Jahr 2001 eine signifikant längere Zeit zur Entfernung am Ende der Kataraktoperation von Viscoat® (76 s) aus der Vorderkammer gegenüber Healon 5® (53 s). Und Rainer <sup>(28)</sup> gibt zu Bedenken, dass Viscoat® nur schwer ohne Beschädigung des Endothels zu entfernen ist. Ein nicht vollständiges Entfernen von Viscoat® am Ende der Operation ist aber mit einem Anstieg des Augeninnendruckes in Zusammenhang gebracht worden.

---

In unserer Studie betrug die Phakoemulsifikationsdauer für die AMO Vitrax® - Gruppe 34 s ( $\pm 24$ ) bzw. 24s ( $\pm 18$ ) in der Duovisc® - Gruppe. Wir gehen davon aus, dass auch am Ende der Phakoemulsifikation noch ein Schutzfilm das Hornhautendothel bedeckt hat. Trotz der Annahme, dass Viskoelastikum im Auge verblieben ist, konnten wir keinen Anstieg des Augeninnendruckes nach Operation nachweisen.

Der Zusammenhang zwischen Phakoemulsifikationsdauer und Endothelzellverlust bzw. Phakoemulsifikationsdauer und zurückbleibendes Viskoelastikum mit der Gefahr des IOP-Anstieges stand nicht im Mittelpunkt unserer Versuchsreihe. Man muss noch zusätzliche Studien für diese Punkte auch in der soft-shell-Technik fordern.

Die Dicke der Hornhaut spiegelt die funktionelle Beschaffenheit des Hornhautendothels wieder und ist von der Verletzung des Hornhautendothels, der Auflösung von interzellulären Schranken, von der Anzahl der Endothelzellen, deren Größe und Funktion abhängig. Mit einer dickeren Hornhaut geht physiologischerweise eine Verschlechterung des Visus einher<sup>(10)</sup>. Die Dicke der Hornhaut ist ein zuverlässiger Parameter in der Evaluierung von chirurgischen Methoden und dem Einsatz von Viskoelastika.

Die Angaben für den Einsatz von ProVisc® sind in der Literatur uneinheitlich. Während Schmidl<sup>(30)</sup> einen größeren Anstieg der Hornhautdicke für ProVisc® im Vergleich zu Healon GV® beschreibt. Konnte Lehmann<sup>(20)</sup> keinen signifikanten Unterschied zwischen ProVisc® und Healon® nachweisen. Rafuse<sup>(27)</sup> berichtet über keinen Unterschied zwischen Healon® und Viscoat®. Dagegen findet Behndig<sup>(6)</sup> eine größere Hornhautdicke beim alleinigen Einsatz von Healon GV® im Vergleich zu einer niedrigeren Hornhautdicke, wenn eine Kombination (Viscoat® in der Phakoemulsifikation und Healon GV® in der IOL-Implantation) eingesetzt wird. Er führt das auf die höhere Osmolalität von Viscoat® zurück, die zu einer größeren Dehydratation der Hornhaut fähig sein soll.

Bei Messungen in unserer Studie waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu erheben. Ein Tag postoperativ konnte eine allgemeine Verdickung der Hornhaut von durchschnittlich 34  $\mu\text{m}$  in der Duovisc® – Gruppe (Gruppe 2) bzw. 38  $\mu\text{m}$  in der AMO - Vitrax® – Gruppe (Gruppe 1) gemessen werden. Bei Lehmann<sup>(20)</sup> lag die Zunahme der Dicke bei 39  $\mu\text{m}$  bzw. 45  $\mu\text{m}$ , bei Rafus<sup>(27)</sup> lag die Werte bei ca. 2  $\mu\text{m}$  und bei Schmidl<sup>(30)</sup> zwischen 129  $\mu\text{m}$  und 62  $\mu\text{m}$ .

In unserer Studie waren 3 Monate postoperativ die Ausgangswerte der Hornhautdicke wieder erreicht.

---

Ausschlaggebend für die Erhöhung des Augeninnendruckes (IOP) ist verbleibendes Viskoelastikum in der Vorderkammer <sup>(12)</sup> und zur Detektion eines erhöhten Drucks der Zeitpunkt der Messung nach der Operation. In der Literatur wird für den Zeitraum 4 bis 24 Stunden nach Operation ein Anstieg des Augeninnendruckes beschrieben. Eine Erklärung könnte ein verminderter Abfluss im Trabekelwerk durch zurückbleibendes Viskoelastikum, ein Zusammenbruch der Blut-Liquor-Schranke und Entzündungsreaktionen im Auge, wie Barron <sup>(5)</sup> dies schon im Jahr 1985 beschrieben, sein.

Ausführlich hat Henry <sup>(14)</sup> den postoperativen Verlauf des IOP bei Amvisc®, Amvisc Plus®, Healon® und Viscoat® beschrieben. Mit einer Vielzahl von Messungen 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 und 24 Stunden nach Operation konnte er einen allgemeinen Anstieg nachweisen. Unterschiede zwischen den Gruppen lagen aber nur im zeitlichen Auftreten, nicht in der Höhe vor. Es gibt Studien die in diesem Zeitraum einen signifikant größeren Anstieg des IOPs bei Einsatz von Viscoat® beschreiben <sup>(25; 29)</sup>. Für den Einsatz von AMO Vitrax® wird ein positiver Effekt hinsichtlich eines niedrigen IOPs in den ersten 24 Stunden beschrieben <sup>(7)</sup>. Probst geht soweit, dass er für die ersten Stunden nach Operation den generellen Einsatz von Beta-Blockern befürwortet <sup>(25)</sup>.

In unserer Studie zeigten sich nach 24 Stunden bei allen Patienten normale Augeninnendrucke. Ein signifikant niedriger IOP stellte sich erst zur Nachkontrolle ein. Der IOP präoperativ ist um durchschnittlich 3,5 mmHg höher als bei der dreimonatigen Nachkontrolle. Einen Unterschied zwischen den getesteten Kombinationen der Viskoelastika lagen nicht vor. Durch den verbesserten Fluss nach Entfernung des Linsenkerns und dem weiteren Augenkammerwinkel durch das Fehlen der Linse ist die Senkung der Drucke in der Literatur beschrieben <sup>(20; 31)</sup>.

Unsere Werte sind mit den Angaben in der Literatur vergleichbar. Die Nachteile von Viscoat® wie in der Literatur beschrieben und die Vorteile von AMO Vitrax® wie oben angeführt, konnten wir in den Kombinationen mit ProVisc® und Allervisc® nicht nachweisen. Es bestand zu keiner Zeit ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kombinationen im Hinblick auf den IOP.

In einer zweiten Studie <sup>(33)</sup> haben wir an 34 Patienten den Verlauf des IOPs postoperativ in Abständen von einer und sechs Stunden für die gleichen Kombinationen evaluiert. Signifikanzen zwischen den Kombinationen von Viskoelastika lagen nicht vor.



---

**Fazit:**

Nach Auswertung der Daten kommen wir zu dem Ergebnis, dass die Viskoelastikakombination aus AMO Vitrax® und Allervisc® gleichwertig zu der von der Industrie angebotenen Kombination Duovisc® – bestehend aus ProVisc® und Viscoat® – ist. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der Hornhautendothelzellen, der Größe der Endothelzellen, der Hornhautdicke und des IOPs. Der Visus besserte sich bei allen Patienten durch die Kataraktoperation im gewünschten Maße. Da durch Kombinationen von dispersiven und kohäsiven Viskoelastika die Endothelzellen weniger geschädigt werden<sup>(17; 23)</sup>, ist es sinnvoll, insbesondere in schwierigen Situationen diese Kombinationen bei der Phakoemulsifikation einzusetzen. Mit unseren Ergebnissen konnten wir nachweisen, dass dies auch mit einer Kombination aus dem dispersiven AMO Vitrax® und dem kohäsiven Allervisc® effektiv möglich ist.

## 6. Anhang

### 6.1. Abkürzungen

BSS	Balanced salt solution
Dpt	Dioptrie
IOL	Intraokulare Linse
IOP	Intraocular Pressure = Augennendruck
SD	Standartabweichung

**Tab. 3: Abkürzungen**

### 6.2. Tabellen und Abbildung soweit nicht im Text enthalten

Zusammenfassung von Physiochemischen Eigenschaften der verwendeten Stoffe:

	<b>Vitrax®</b>	<b>Allervisc®</b>	<b>Viscoat®</b>	<b>Provisc®</b>
Inhaltsstoffe	30mg/ml Natriumhyaluronat	10mg/ml Natriumhyaluronat	30mg/ml Natriumhyaluronat  40mg/ml Natriumchondroitin sulfat	10mg/ml Natriumhyaluronat
Einteilung	Dispersiv,  gering pseudoplastisch,  Höchst elastisch,  gering viskös	Hoch pseudo- plastisch,  kohäsiv,  hoch viskös	Dispersiv,  mäßig pseudoplastisch	Kohäsiv,  mäßig pseudoplastisch
Molekulargewicht	0,5 Mio Dalton	> 1,0 Mio Dalton	0,525 Mio. Dalton	> 1,1 Mio. Dalton
Osmolalität	284 mOsmol/kg	299 mOsmol/kg	340 mOsmol/kg	307mOsmol/kg
pH-Wert	7,3 (± 0,1)	7,3 (± 0,08)	7,32 (± 0,07)	7,11 (± 0,09)
Viskosität in Ruhe = Nullscherrate	41,3 Pa s	732,9 Pa s	58,3 Pa s	207,3 Pa s
Viskosität bei 0,1/s	39,21	291,86	51,01	140,45
Viskosität bei 100/s	6,18	1,58	5,03	2,00
Pseudoplastizität	6,3	184,7	10,1	70,2
Relaxationszeit	0,17 s  gering raumtaktisch	7,4 s  gering raumtaktisch	7,3 s  gering raumtaktisch	7,9 s  gering raumtaktisch

	<b>Vitrax®</b>	<b>Allervisc®</b>	<b>Viscoat®</b>	<b>Provisc®</b>
Schnittpunkt Elastizitätsmodul zu Viskositäts- modul $G' / G''$	287,7 Pa	22,15 Pa	175,26 Pa	34,62 Pa
Entsprechende Frequenz	37,812 rad/s	0,125 rad/s	16,20 rad/s	0,793 rad/s
Quotient aus Schnittpunkt $G' / G''$ und zugehöriger Frequenz	7,6	177,2	10,82	43,7
Eignung für Implantation faltbarer IOL	wenig geeignet	sehr geeignet	mittel geeignet	mittel geeignet

**Tab. 4: Auflistung der Viskoelastika mit ihren physikochemischen Eigenschaften**

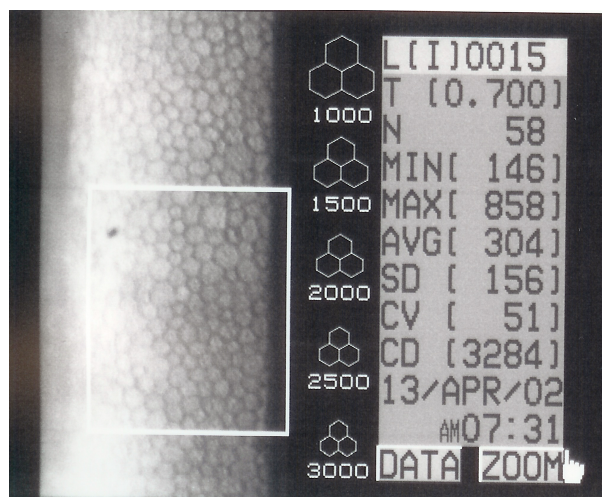
<b>Härtegrad der Katarakt</b>	<b>Gruppe 1 (n)</b>	<b>Gruppe 2 (n)</b>
2,0	<b>1</b>	<b>1</b>
2,5	<b>2</b>	<b>3</b>
3,0	<b>4</b>	<b>11</b>
3,5	<b>12</b>	<b>6</b>
4,0	<b>2</b>	<b>1</b>
4,5	<b>0</b>	<b>0</b>
5,0	<b>0</b>	<b>0</b>
	<b>Median 3,5</b>	<b>Median 3,0</b>

**Tab. 5: Auflistung Härtegrad der Katarakt**

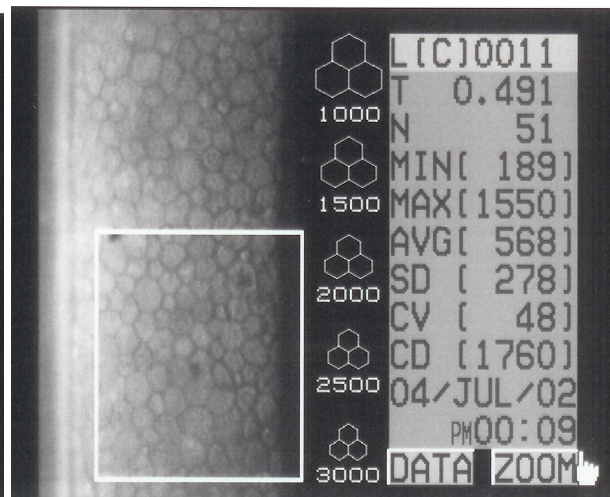
		Präoperativ	1 Tag postoperativ	3 Monate postoperativ
<b>Endothelzelldicke</b> [Zellen/mm <sup>2</sup> ]	Gruppe 1	2377 (± 194)	2298 (± 236)	2241 (± 336)
	Gruppe 2	2262 (± 305)	2140 (± 418)	2137 (± 370)
<b>Endothelzellgröße</b> [µm]	Gruppe 1	424 (± 34,9)	441(± 50,3)	458 (± 82,7)
	Gruppe 2	452 (± 69,0)	495 (± 146,3)	488 (± 113,7)
<b>Hornhautdicke</b> [mm]	Gruppe 1	0,521 (± 0,026)	0,559 (± 0,037)	0,526 (± 0,033)
	Gruppe 2	0,524 (± 0,032)	0,558 (± 0,041)	0,528 (± 0,032)
<b>Augeninnendruck</b> [mmHg]	Gruppe 1	16,6 (± 4,0)	16,2 (± 2,8)	13,8 (± 2,2)
	Gruppe 2	15,7 (± 3,7)	17,4 (± 3,8)	13,0 (± 2,3)
<b>Visus</b> [%]	Gruppe 1	0,30 (± 0,14)	0,68 (± 0,21)	0,84 (± 0,22)
	Gruppe 2	0,23 (± 0,15)	0,63 (± 0,23)	0,75 (± 0,27)

**Tab. 6: Ergebnisse der Messparameter (Mittelwert ±SD)**

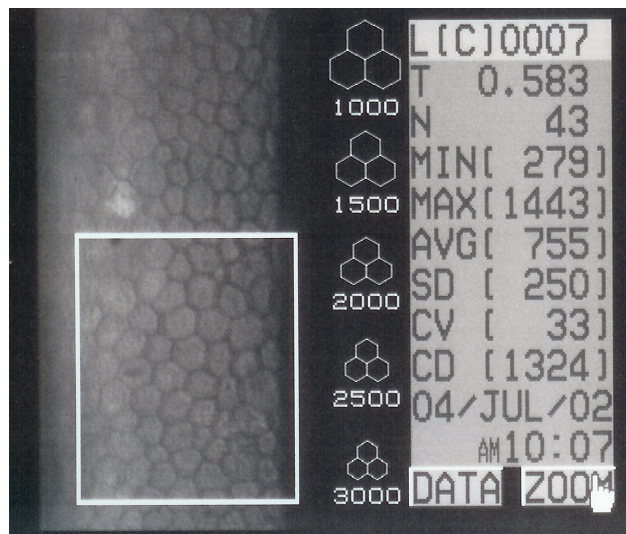
Weitere spekularmikroskopische Aufnahmen mit normalen und pathologischen Zellzahlen und Endothelbildern.



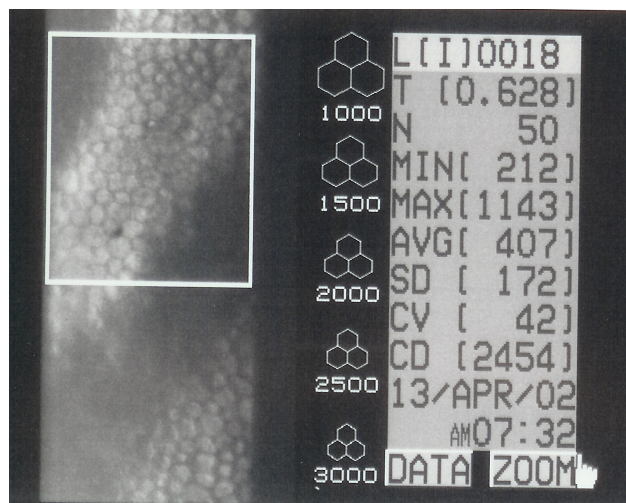
**Abb. 11. 3284 Zellen/mm<sup>2</sup>**



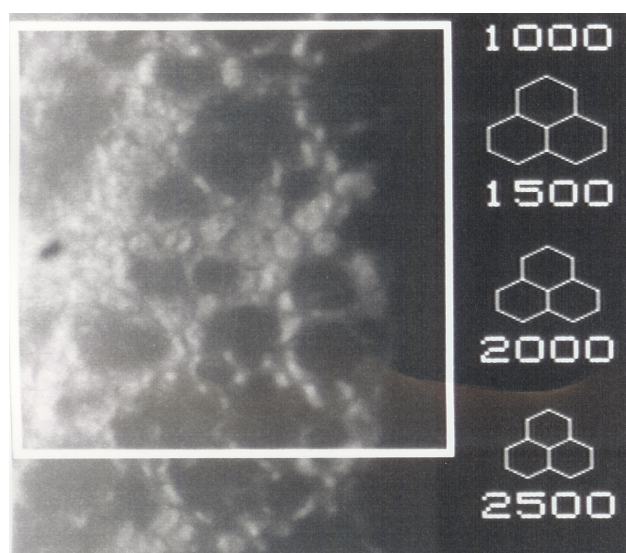
**Abb. 12: 1760 Zellen/mm<sup>2</sup>**



**Abb. 13:** 1324 Zellen/mm<sup>2</sup>



**Abb. 14:** Deszemetfalten



**Abb. 15** Cornea gutata

---

### 6.3. Literaturverzeichnis

#### Literaturverzeichnis

1. Arshinoff, S. A. (1999) Dispersive-cohesive viscoelastic soft shell technique. *J Cataract Refract Surg* 25: 167-73.
2. Arshinoff, S. A. (2002) Using BSS with viscoadaptives in the ultimate soft-shell technique *J Cataract Refract Surg* 28: 1509-14.
3. Assia, E. I., D. J. Apple, E. S. Lim (eds) (1992) Removal of viscoelastic materials after experimental cataract surgery in vitro. *J Cataract Refract Surg* 18: 3-6.
4. Balazs, E. A., M. I. Freeman, R. Kloti (eds) (1972) Hyaluronic acid and replacement of vitreous and aqueous humor. *Mod Probl Ophthalmol* 10: 3-21.
5. Barron, B. A., M. Busin, C. Page (eds) (1985) Comparison of the effects of Viscoat and Healon on postoperative intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 100: 377-84.
6. Behndig, A. and B. Lundberg (2002) Transient corneal edema after phacoemulsification: comparison of 3 viscoelastic regimens *J Cataract Refract Surg* 28: 1551-6.
7. Colin, J., L. Durand, M. Mouillon (eds) (1995) Comparative clinical trial of AMO Vitrax and Healon use in extracapsular cataract extraction. *J Cataract Refract Surg* 21: 196-201.
8. Cosemans, I., P. Zeyen and T. Zeyen (1999) Comparison of the effect of Healon vs. Viscoat on endothelial cell count after phacoemulsification and posterior chamber lens implantation. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 274: 87-92.
9. Craig, M. T., R. J. Olson and N. Mamalis (1990) Air bubble endothelial damage during phacoemulsification in human eye bank eyes: the protective effects of Healon and Viscoat. *J Cataract Refract Surg* 16: 597-602.
10. Davis, E. A. and R. L. Lindstrom (2000) Corneal thickness and visual acuity after phacoemulsification with 3 viscoelastic materials. *J Cataract Refract Surg* 26: 1505-9.
11. Dick, H. B., O. Schwenn and N. Pfeiffer (1999) Classification of visco-elastic substances for ophthalmologic surgery. *Ophthalmologie* 96: 193-211.
12. Glasser, D. B., M. Matsuda and H. F. Edelhauser (1986) A comparison of the efficacy and toxicity of and intraocular pressure response to viscous solutions in the anterior chamber. *Arch Ophthalmol* 104: 1819-24.
13. Glasser, D. B., D. C. Osborn, J. F. Nordeen (eds) (1991) Endothelial protection and viscoelastic retention during phacoemulsification and intraocular lens implantation. *Arch Ophthalmol* 109: 1438-40.
14. Henry, J. C. and K. Olander (1996) Comparison of the effect of four viscoelastic agents on early postoperative intraocular pressure. *J Cataract Refract Surg* 22: 960-6.
15. Holzer, M. P., M. R. Tetz, G. U. Auffarth (eds) (2001) Effect of Healon5 and 4 other viscoelastic substances on intraocular pressure and endothelium after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 27: 213-8.
16. Hütz, W. W., H. B. Eckhardt and T. Kohnen (1996) Comparison of viscoelastic substances used in phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 22: 955-9.
17. Kim, H. and C. K. Joo (2004) Efficacy of the soft-shell technique using Viscoat and Hyal-2000. *J Cataract Refract Surg* 30: 2366-70.
18. Kirchhoff, A., H. Bohm, C. Schaferhoff (eds) (2001) Measuring corneal volume. A possible quality parameter in cataract surgery? *Ophthalmologie* 98: 402-5.
19. Koch, D. D., J. F. Liu, D. B. Glasser (eds) (1993) A comparison of corneal endothelial changes after use of Healon or Viscoat during phacoemulsification. *Am J Ophthalmol* 115: 188-201.
20. Lehmann, R., S. Brint, R. Stewart (eds) (1995) Clinical comparison of Provisc and Healon in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 21: 543-7.

- 
21. Maar, N., A. Graebe, G. Schild (eds) (2001) Influence of viscoelastic substances used in cataract surgery on corneal metabolism and endothelial morphology: comparison of Healon and Viscoat. *J Cataract Refract Surg* 27: 1756-61.
  22. McDermott, M. L., L. D. Hazlett, R. P. Barrett (eds) (1998) Viscoelastic adherence to corneal endothelium following phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 24: 678-83.
  23. Miyata, K., T. Nagamoto, S. Maruoka (eds) (2002) Efficacy and safety of the soft-shell technique in cases with a hard lens nucleus *J Cataract Refract Surg* 28: 1546-50.
  24. Poyer, J. F., K. Y. Chan and S. A. Arshinoff (1998) Quantitative method to determine the cohesion of viscoelastic agents by dynamic aspiration. *J Cataract Refract Surg* 24: 1130-5.
  25. Probst, L. E., O. J. Hakim and B. D. Nichols (1994) Phacoemulsification with aspirated or retained Viscoat. *J Cataract Refract Surg* 20: 145-9.
  26. Probst, L. E. and B. D. Nichols (1993) Corneal endothelial and intraocular pressure changes after phacoemulsification with Amvisc Plus and Viscoat. *J Cataract Refract Surg* 19: 725-30.
  27. Rafuse, P. E. and B. D. Nichols (1992) Effects of Healon vs. Viscoat on endothelial cell count and morphology after phacoemulsification and posterior chamber lens implantation. *Can J Ophthalmol* 27: 125-9.
  28. Rainer, G., R. Menapace, O. Findl (eds) (2000) Intraocular pressure after small incision cataract surgery with Healon5 and Viscoat. *J Cataract Refract Surg* 26: 271-6.
  29. Rainer, G., R. Menapace, O. Findl (eds) (2001) Intraocular pressure rise after small incision cataract surgery: a randomised intraindividual comparison of two dispersive viscoelastic agents. *Br J Ophthalmol* 85: 139-42.
  30. Schmidl, B., N. Anterist and U. Mester (1999) Corneal endothelial protection in phacoemulsification of high risk eyes with cornea guttata. Intra-individual comparison of 2 visco-elastic substances of different viscosity and molecular size. *Ophthalmologie* 96: 382-6.
  31. Schwenn, O., H. B. Dick, F. Krummenauer (eds) (2000) Healon5 versus Viscoat during cataract surgery: intraocular pressure, laser flare and corneal changes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 238: 861-7.
  32. Tetz, M. R., M. P. Holzer, K. Lundberg (eds) (2001) Clinical results of phacoemulsification with the use of Healon5 or Viscoat. *J Cataract Refract Surg* 27: 416-20.
  33. Weindler, J. and M. Sailer (2003) Intraocular pressure after using dispersive viscoelastic substances for phacoemulsification. *ESCRS 2003 München*.

---

## **6.4. Danksagung**

Für alle Unterstützung durch meine Frau, die mich mit Liebe und Strenge immer wieder angeschoben hat, will ich mich an dieser Stelle herzlichst bedanken.

Auch für die vielen Aufmunterungen und anteilnehmenden Rückfragen durch Freunde und Verwandte will ich mich bedanken. Fühlt euch alle eingeschlossen.

Zu Danken habe ich dem entgegengebrachten Vertrauen und die konstruktive Unterstützung, die ich in der augenärztlichen Gemeinschaftspraxis Esslingen und in besonderer Weise durch PD Dr. J. Weindler erfahren habe. Konnte ich doch zu jederzeit auf die Unterstützung der Ärzte und des gesamten Teams zurückgreifen.

Vielen Dank!



---

## 6.5. Lebenslauf

Persönliche Information	<b>Name: Michael Sailer</b>		
	Familienstand:	verheiratet	seit 22.7.1999 mit Ulrike Sailer, geb. Kögler
	Staatsangehörigkeit:	deutsch	
	Geburtsdatum:	31. 07. 1974	Alter: 30 Jahre
	Geburtsort:	Tett nang	
Ausbildung	1982 – 1994	Grundschule	Neuweiler, Christophorus-Gymnasium Altensteig; Hölderlin-Gymnasium Nürtingen
	6/1994	Allgemeine Hochschulreife	
	7/1994 – 2/1995	Freiwilliger Einsatz / Pflegepraktikum in einem Altenheim für NS-geschädigte Juden in Israel	
	3/1995 – 3/1996	Zivildienst beim Rettungsdienst DRK Nürtingen	
	6/1995	Ausbildung zum Rettungshelfer	
Studium	4/1996 – 9/1998	Humanmedizin an der Friedrich-Alexander- Universität Erlangen, Fachsemester 1 – 5	
	8/1996	Pflegepraktikum im Klinischen Gebietskranken- haus Omsk, Sibirien	
	4/1998	Physikum	
	10/1998 – 9/2001	Humanmedizin an der Eberhard-Karls- Universität Tübingen, Fachsemester 6 – 12	
	3/2000	1. Staatsexamen	
	9/2001	2. Staatsexamen	
	10/2001 – 9/2002	Praktisches Jahr in den Städtischen Kliniken Esslingen	
	11/2002	3. Staatsexamen	

---

Berufserfahrung	2/2003 – 7/2004	Arzt im Praktikum in der Medizinischen Klinik (Gastroenterologie und Kardiologie) im Kreiskrankenhaus Leonberg
	2/2005 –	Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik im Kreiskrankenhaus Schorndorf

Praktisches Jahr in den Städtischen Kliniken Esslingen in den  
Fachrichtungen:

Kardiologie, Chefarzt: Prof. Dr. med. M. Leschke,  
Gastroenterologie, Chefarzt: Prof. Dr. med. K. P. Maier,  
Chirurgie, Chefarzt: Prof. Dr. med. P. Mattes,  
Ophthalmologie, Dres. A. Reuscher, N. Schäferhof, J. Weindler

Famulaturen in den Fachrichtungen:

Innere Medizin im Kreiskrankenhaus Kirchheim u. Teck,  
Chefarzt Dr. med. Th. Rapp (6-wöchig)

Chirurgie in der Praxis Dres. Fink – Schabel – Flicker Kirchheim  
u. Teck (4-wöchig)

Radiologie in der Praxis Dres. Hiller – Baumann – Bongers  
Metzingen (4-wöchig)

Gynäkologie im Kreiskrankenhaus Nürtingen,  
Chefarzt Priv. Doz. Dr. med. A. Funk (4-wöchig)